

Laporan Kasus

Jurnal
Kardiologi Indonesia
J Kardiologi Ind 2007; 28:303-309
ISSN 0126/3773

Trombosis pada Katup Prostetik Mekanik

Beny Hartono, Rarsari Soerarso, Irmalita, Starry Rampengan

Trombosis pada katup prostetik jarang terjadi, namun dapat mengancam jiwa pasien dengan penggantian katup. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada katup prostesis mekanik, meskipun kejadiannya hanya 0,3-4,3 % pertahun.¹ Trombosis katup prostetik ditandai dengan adanya trombus, tanpa disertai infeksi, yang melekat pada atau dekat katup, yang menyumbat aliran darah atau mengganggu fungsi katup. Hal ini tergantung pada jenis katup (katup plat berdiri atau katup bola), struktur (katup mekanik), lokasi (mitral) dan kepatuhan pasien terhadap penggunaan obat anti koagulan.^{2,3}

Morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan kondisi ini menyebabkan perlunya diagnosis dan evaluasi yang dini. Diagnosis juga tidaklah mudah karena presentasi klinis yang berbeda, tergantung dari derajat gangguan obstruksi dari katup mekanik. Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai cara mengenali komplikasi trombosis pada katup prostetik mekanik dan tatalaksananya.

Kasus

Laki-laki, umur 38 tahun, datang dengan keluhan sesak nafas kalau berjalan jauh dan cepat lelah, yang telah

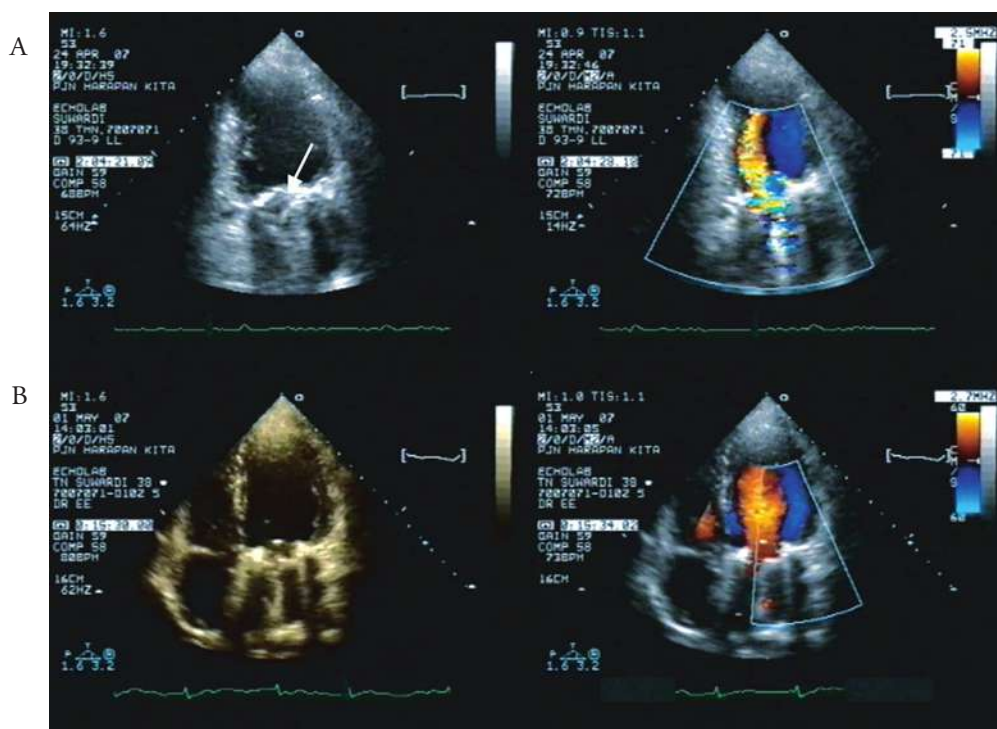
berlangsung 1 minggu. Satu hari yang lalu keluhan ini bertambah berat, disertai ortopneu dan paroksismal nokturnal dispneu. Nyeri dada dan berdebar disangkal. Pasien diketahui menderita penyakit jantung reumatik (stenosis mitral berat, regurgitasi trikuspid, dan hipertensi pulmonal), dilakukan operasi penggantian katup mitral (Mitral Valve Replacement, MVR) dengan St. Jude no. 33 dan reparasi katup trikuspid cara de Vega pada tahun 2004. Pasca operasi pasien kontrol di Kalimantan Timur pada dokter setempat, ia minum obat antikoagulan oral Simarc-2 dosis 3 mg per-hari. Satu tahun terakhir pasien menurunkan sendiri dosis Simarc-2 menjadi 2 mg per-hari, karena gusunya pernah berdarah. Pemeriksaan Trombo test/INR tidak dilakukan.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang, dengan tanda vital TD 120/80 mmHg, nadi tidak teratur 70-90 kali per-menit, pernafasan 20 kali per-menit, dan suhu 36.5 C. Tidak terdapat peningkatan tekanan vena juguler. Pada auskultasi jantung terdengar melemahnya suara klik dari katup mekanik, dan tidak terdengar bising. Pemeriksaan fisik yang lain dalam batas normal.

Elektrokardiogram tidak berbeda dengan EKG lama, menunjukkan fibrilasi atrial dengan laju QRS 90 kali per-menit, axis QRS normal, depresi ST terlihat di sadapan II, III, aVF, V5-6. Foto thoraks memperlihatkan kardio-toraks rasio 60%, dengan segmen pulmonal yang menonjol, dilatasi atrium kiri dan ventrikel kanan, tak tampak tanda-tanda kongesti dan infiltrat. Pemeriksaan darah menunjukkan Hb 15,3 gr/dL, APTT 44,4 (K 28,2), PT 15,6 (K 20,5), Fibrinogen 356, SGOT 20, SGPT 21, Ureum 30, dan Creatinin 1,1.

Alamat korespondensi:

dr. Beny Hartono
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.



Gambar 1. A) Pretrombolitik. B) Post trombolitik. Pada gambar 1A) terlihat trombus di katup prostetik mitral (tanda panah), terlihat jet yang eksentrik dan turbulen pada Doppler warna akibat trombosis pada katup prostetik mitral. Pada gambar 1B) tidak lagi terlihat trombus pasca trombolitik dan aliran melalui katup prostetik mitral baik pada Doppler warna.

Ekokardiografi trans torakal (*Trans Thoracic Echocardiography*, TTE) menunjukkan adanya trombus pada atrium kiri yang dilatasi. Gerak katup prostetik mitral kurang baik, dan dicurigai ada trombus yang melekat pada katup tersebut (**gambar 1A**). Area katup mitral (mitral *valve area*, MVA) efektif terukur 0,8 cm² dengan gradien tekanan diastolik trans mitral (*mitral valve gradient*, MVG) 16 mmHg. Kontraktilitas ventrikel kiri masih cukup dengan fraksi ejeksi 51%.

Pasien didiagnosis sebagai trombosis pada katup mekanik mitral dan dilakukan trombolisis dengan Streptase 250.000 unit dalam setengah jam, dilanjutkan dengan 100.000 unit per jam selama 24 jam. Selama trombolitik pasien diawasi di CVCU, dan dianjurkan untuk tidak banyak bergerak untuk mencegah embolisasi ke sistemik. Setelah kurang lebih 23 jam terapi trombolitik, terlihat pasien bicara pelo. Trombolitik dihentikan, dan diberikan FFP 650 cc dan cryoprecipitat 300 cc setelah hasil pemeriksaan darah menunjukkan fibrinogen kurang dari 70 dan trombosit 200.000. Dilakukan CT-scan kepala

dengan hasil normal, dan tak tampak tanda perdarahan, ataupun SOL. Pasien kemudian diberi heparinisasi dengan Lovenox 0,4 cc/12 jam, yang dioverlap dengan Simarc tablet 4 mg per-hari, dan dua hari berikutnya berturut-turut 2 mg per-hari. Hasil pemeriksaan trombo-test 25%, INR 1,6. Pasien juga diberi Nicholin 250 mg/6 jam oleh ahli saraf yang diminta konsultasi.

Evaluasi ekokardiografi yang dilakukan setiap hari tidak lagi memperlihatkan trombus di atrium kiri maupun di katup mekanik (**gambar 1B**), sedangkan MVA efektif 1,55 cm². Hari ke-5 pasca trombolitik, ekokardiografi menunjukkan pergerakan katup mekanik baik, dengan MVA efektif 2,2 cm², dan MVG 2,1 mmHg, tak terlihat trombus baru. Kontraktilitas ventrikel kiri baik, fraksi ejeksi 55%. Sementara itu, keluhan neurologis membaik (bicara tidak pelo lagi). Pasien kemudian dipulangkan pada hari perawatan ke-8 dengan terapi Digoxin 0,25 mg per-hari, Furosemid 40 mg perhari, Simarc-2 4 mg per-hari, dengan target INR 2-3.

Tinjauan Pustaka

Katup prostetik terdiri dari dua jenis yaitu katup mekanik dan katup bioprostetik. Ada tiga tipe katup mekanik, yaitu: *single tilting disk*, *bileaflet tilting disk*, dan *ball in cage*. Sedangkan bioprostetik dikenal sebagai katup yang terbuat dari jaringan heterograft, homograft atau autograft.⁴

Definisi dan Penyebab

Trombosis katup prostetik didefinisikan sebagai suatu hambatan dari pergerakan katup prostesis oleh trombus yang non infeksi.^{2,3} Penyebab dari trombosis katup mekanik antara lain (a) penggunaan antikoagulan yang tidak adekuat, sehingga tak mencapai target INR yang diinginkan atau terjadi fluktuasi nilai INR selama terapi; (b) lokasi dari prostesis, prostesis pada katup trikuspid mempunyai sifat trombogenik yang paling tinggi, katup mitral mempunyai resiko dua kali lebih banyak untuk terjadinya trombosis dibandingkan katup aorta, (c) tipe katup prostetik, yang paling trombogenik adalah *caged ball*; (d) terdapat fibrilasi atrial.^{1,5}

Diagnosis

Pemeriksaan rutin pada pasien dengan katup prostetik harus dilakukan secara tahunan, meliputi pemeriksaan fisik tahunan dan ekokardiografi, terapi anti koagulan dan profilaksis terhadap endokarditis. Obstruksi dari prostesis lebih sering timbul pada tahun pertama pasca operasi.

Temuan klinis sangat bervariasi, dari tidak bergejala sampai kondisi ekstrim seperti kardiogenik syok. Presentasi klinis terbagi atas 4 kelompok : (1) pasien tanpa gejala, temuan karena adanya pemeriksaan *Trans Esophageal Echocardiography* (TEE) karena alasan yang lain; (2) pasien dengan gejala stroke, *Transient Ischemic Attack* atau emboli sistemik perifer; (3) pasien dengan gangguan hemodinamik dan bukti adanya obstruksi katup mekanik; (4) pasien dengan gangguan hemodinamik dan tromboemboli sistemik. Pasien pada kelompok 1 dan 2 biasanya dikelompokkan pada NYHA 1 atau 2. Pasien pada kelompok 3 dan 4 biasanya lebih berat gejala klinisnya (NYHA 3 atau 4).⁵

Diagnosis trombosis katup prostetik berdasarkan pada: riwayat minum antikoagulan tidak teratur, gejala-gejala emboli paru atau gagal jantung, terdengar bunyi murmur baru atau hilangnya suara

klik pergerakan katup prostetik, dan pada ekokardiografi maupun cinefluoroskopi tampak penurunan gerak daun katup.^{5,6}

Pemakaian antikoagulan jangka panjang harus disesuaikan dengan target INR yang ingin dicapai untuk mengurangi kejadian trombosis. Beberapa faktor yang menentukan target INR seperti adanya faktor resiko pada pasien (fibrilasi atrial, dilatasi atrium kiri, adanya gradien trans katup, fungsi ventrikel kiri buruk, adanya SEC dan tipe katup) dan faktor jenis katup (tergantung trombogenitas katup yang dipakai). (Tabel 1)⁷

Disfungsi katup dapat diduga dari perubahan intensitas atau kualitas bunyi jantung, timbulnya murmur baru, atau perubahan bunyi murmur yang ada. Katup prostetik mekanik menimbulkan bunyi frekwensi tinggi dan kaku pada pembukaan dan penutupan katup, sedangkan katup bioprostetik menimbulkan bunyi yang sama dengan bunyi katup asli.⁸

TTE digunakan untuk menilai stabilitas katup dan gerakan daun katup bioprostetik tetapi katup mekanik

Tabel 1. Penyesuaian target INR

| Adjust target INR to intracardiac condition and prosthesis thrombogenicity | | Without risk factor | With risk factor |
|---|--------|---------------------|------------------|
| Prosthesis thrombogenicity (as determined by valve thrombosis rates) ^{19,20,24-27} | Low | SR | AF |
| | | LA 0 | LA > 50 mm |
| | | MVgr 0 | MVgr + |
| | | LV normal | EF < 35% |
| | | SEC 0 | SEC + |
| | | AVR | MVR, TVR, PVR |
| | Medium | 2.5 | 3.0 |
| | High | 3.0 | 3.5 |
| | High | 3.5 | 4.0 |

Low = medtronic Hall, St Jude Medical (without Silzone), Carbomedics AVR, bioprostheses.

Medium = Bileaflet valves with insufficient data, Bjork-Shiley valves.

High = Lillehei Kaster, Omniscience, Starr Edwards.

SR, sinus rhythm; LA, left atrium; MVgr, mitral valve gradient; EF, ejection fraction; SEC, spontaneous echo contrast; TVR and PVR, tricuspid and pulmonary valve replacement, respectively.

*. dikutip dari Eric G. Et al. Euro Heart J 2005

sulit divisualisasi, karena intensitas ekokardiografi terhadap katup metal. TEE dapat melihat katup mitral dan atrium tanpa terhalang dan lebih baik daripada TTE. Namun TEE terbatas untuk pasien dengan hemodinamik stabil, karena TEE dapat mendeteksi obstruksi atau regurgitasi ringan-sedang katup prostetik aorta, terutama bila disertai katup prostetik mitral. Doppler ekokardiografi sangat membantu dalam mengidentifikasi obstruksi katup prostetik juga regurgitasi katup atau sekitar katup (paravalvar).

Cineflurosopi merupakan pemeriksaan non invasif yang mudah dilakukan untuk menilai gangguan pergerakan katup mekanik, namun tidak dapat digunakan untuk menilai etiologi dari obstruksi katup.⁷

Membedakan trombus dari panus pada obstruksi katup mekanik adalah penting, karena terbentuknya panus merupakan indikasi untuk operasi segera, bukan terapi trombolitik. Terbentuknya panus diakibatkan oleh reaksi inflamasi pada benda asing, yang dikonfirmasi dari gambaran histopatologis panus berupa sel *giant*, proliferasi fibroblastik, dan pembuluh-pembuluh kapiler baru. Beberapa tanda untuk membedakan antara trombus dan panus adalah durasi dari timbulnya gejala (bila lebih cepat biasanya

trombus), status antikoagulan, dan intensitas ultrasound dari massa tersebut.⁹

Tatalaksana trombosis katup mekanik

Pilihan terapi pada trombosis katup mekanik antara operasi dan trombolitik. Tabel dibawah ini memperlihatkan situasi tertentu dan pilihan diantara ke-2 modalitas terapi tersebut. (tabel 2)¹²

Tindakan bedah pada trombosis katup prostetik

Pada penderita dengan trombus besar yang disertai bukti obstruksi dan dengan NYHA kelas fungsional III atau IV, harus segera dilakukan operasi. Trombolitik dapat dilakukan pada pasien ini jika risiko kematian operasi besar dan terdapat kontraindikasi untuk operasi.

Operasi penggantian katup yang terobstruksi mempunyai kelebihan, karena disfungsi katup dan jaringan ikat yang tumbuh dapat dilihat langsung. Mortalitas perioperatif paling rendah adalah 4,7% dilaporkan oleh Deviri dkk pada pasien dengan kelas fungsional I-III, sedangkan pada 7 meta analisis didapatkan rata-rata kematian perioperatif 14%.¹⁰

Terapi trombolitik

Pada tahun 1971, Luluaga dkk, pertama kali memperkenalkan trombolitik terapi pada trombosis katup mekanik. Streptokinase adalah yang pertama kali digunakan untuk mengobati trombosis pada katup mekanik di trikuspid. Tiga tahun kemudian Baille dkk, melaporkan penggunaan trombolitik pada trombosis katup prostetik, setelah itu mulai banyak laporan mengenai pengobatan trombolitik pada trombosis katup prostetik. Menurut konsensus para ahli, dosis streptokinase dimulai dengan bolus 250.000 IU dalam 30 menit, diikuti dengan dosis pemeliharaan 100.000IU/jam; Urokinase 1,5 juta unit dalam 15 jam (100.000 IU/jam) ; dan re-kombinan t-PA diberikan dengan dosis 100 mg (bolus 10 mg diikuti dengan infus drips 90 mg dalam 5 jam).(tabel 3)^{5,11,12}

Lisis dari trombus harus dimonitor dengan cara konvensional dan ekokardiografi Doppler, dengan penentuan gradien tekanan transprostetik (setiap 3-6 jam). Demikian halnya dengan TEE, dilakukan sekali sehari selama trombus masih terlihat. Jika dalam 24

Tabel 2. Rekomendasi terapi

| Recommended therapy | Clinical situations |
|---------------------|---|
| SK | Thrombolysis contraindicated ^[33,34] Evidence of pannus formation or underlying prosthetic valve dysfunction ^[24,34] Slow development of clinical symptoms ^[4,24,34,36] Failure of thrombolysis after previous thrombolytic therapy |
| Thrombolysis | Right-sided prosthetic valve thrombosis ^[3,6,12,24,33] Surgery contraindicated, especially in patients in NYHA class III or IV who are deemed too unstable to survive operation ^[3,23,33,34] Subtherapeutic anticoagulation ^[5,9] or predisposition to thrombus formation (atrial fibrillation, coagulation abnormalities ^[42]). if device dysfunction or pannus are absent Short duration of clinical symptoms before presentation ^[9,36] Prosthetic valve obstruction early after valve replacement surgery(\leq months ^[4,6,9,28,36]) |

* dikutip dari Hering D, et al. European Heart Journal 2001

Tabel 3. Dosis trombolitik

| Thrombolytic agent | Dosage and mode of use |
|--------------------|---|
| SK | Starting dose: 250 000 U over 3 min; maintenance dose: 100 000 U/h maximum; duration: 72 h |
| UK | Starting dose: 4500 U/kg bolus; maintenance dose: 4500 U/kg/h; maximum duration: 24 to 48 h |
| rt-PA | Starting dose: 15 mg over 5 min bolus; maintenance dose: 95 mg infusion (over 90 min) |

* dikutip dari Loriga, et al. Int Journal of Cardiology 2006

jam pasca trombolitik dari ekokardiografi terdapat perbaikan (trombus yang lisis >50%), maka pemberian trombolitik dilanjutkan ke 24 jam berikutnya, lalu dievaluasi kembali dengan ekokardiografi.

Trombolitik dihentikan jika gradien tekanan transprostetik kurang lebih sama dengan normal dan seluruh trombus lisis. Trombolitik juga harus dihentikan setelah pemberian selama 72 jam, meskipun tidak seluruh trombus lisis. Jika dalam 24 jam tidak terdapat perbaikan (trombus yang lisis <50%) trombolitik harus dihentikan, dan dilakukan tindakan bedah 24 jam kemudian atau 2 jam setelah trombolitik terapi telah dinetralisir dengan protease inhibitor.^{5,12}

Jika trombolitik terapi berhasil, harus diteruskan dengan penggunaan heparin intravena, dengan target APTT 2 kali kontrol, diikuti dengan pemberian antikoagulan oral yang dapat dikombinasi dengan aspirin (100 mg per-hari). Target INR yang diinginkan adalah 3-4 untuk katup aorta dan 3,5-4,5 untuk katup mitral prostetik. Jika trombolisis tidak secara sempurna menglisiskan trombus, maka kombinasi antikoagulan oral dan heparin subkutan dapat diberikan selama 3 bulan (target INR 2,5 – 3,5).¹²

Pada kelompok pasien dengan trombosis katup prostetik yang non obstruktif, maka dapat diberikan heparin intravena selama 48 jam sebagai alternatif, diikuti dengan kombinasi heparin subkutan dan antikoagulan oral untuk 3 bulan, namun kesuksesan cara ini lebih inferior dibandingkan dengan trombolisis.¹²

Secara keseluruhan, keberhasilan trombolitik secara klinis dan hemodinamik adalah 76-88% pada katup kiri dan 71 % pada trombosis katup kanan. Keberhasilan pada katup prostetik aorta lebih baik.¹²

Kerugian trombolitik adalah tingginya insiden trombosis berulang selama *follow up*. Sesuai dengan meta analisis, trombosis berulang terdapat pada 20% pasien setelah pemberian trombolitik, sedangkan angka kejadian re-trombosis pasca bedah sebesar 3% ($p < 0,01$) dan 8 % setelah trombektomi ($p < 0,05$).¹³

Trombosis yang berulang (83%) dapat dilakukan terapi trombolitik ulangan (setelah menyingkirkan segala kontraindikasi trombolitik), dengan angka keberhasilan 82%. Pada studi lain kejadian trombosis berulang terdapat pada 28% kasus. Ada juga yang menyatakan bahwa, tindakan penggantian katup lebih disukai daripada trombolitik yang kedua oleh karena risiko kejadian retrombosis setelah trombolitik dan kemungkinan disfungsi katup prostetik atau terjadinya pembentukan jaringan ikat.¹³

Komplikasi terapi trombolitik

Perdarahan minor dapat diterapi dengan tindakan hemostatik lokal. Pada komplikasi mayor, aktifitas trombolitik dapat dinetralkan dengan infus FFP atau injeksi konsentrat protrombin kompleks ataupun pemberian protease inhibitor. Jika terjadi emboli perifer, trombolitik masih dapat tetap diteruskan. Embolectomi perlu dilakukan bilamana manifestasi klinis tidak pulih sepenuhnya. Jika gejala klinis dari TIA atau stroke bermanifestasi, maka trombolitik terapi harus dihentikan segera dan dilakukan pemeriksaan CT Scan kepala atau MRI untuk menyingkirkan adanya pendarahan.^{5,12}

Diskusi

Pada pasien ini diduga terjadi trombosis pada katup prostetik mekanik mitral, karena adanya riwayat penggunaan antikoagulan yang tidak adekuat, gejala gagal jantung, adanya fibrilasi atrial, dan melemahnya suara klik katup prostetik pada pemeriksaan fisik. Pemeriksaan penunjang dengan TTE menunjukkan adanya gangguan pada pembukaan katup prostetik (MVA efektif 0,8 cm², MVG 16 mmHg), dengan trombus pada katup prostetik mitral dan curiga adanya panus. Namun dengan riwayat antikoagulan yang tidak adekuat, adanya atrial fibrilasi, dan penemuan trombus pada atrium kiri, lebih menyokong untuk diagnosis trombosis pada katup prostetik mekanik dibanding pembentukan panus. Pemeriksaan TEE bisa dilakukan pada keadaan ini

untuk lebih memastikan diagnosis. TEE dapat digunakan untuk membedakan trombus dari panus dengan pandangan yang lebih jelas. Pada trombosis katup prostetik, pergerakan dari disk selalu abnormal, sedangkan 40% pasien dengan obstruksi karena panus mempunyai pergerakan disk yang normal. Massa ekogenik lebih halus (soft tissue) pada thrombosis, sedangkan pada panus terlihat gambaran ekogenik yang keras (fibrotic material). Massa trombosis biasanya lebih besar dan biasanya melebar sampai ke permukaan endokardial atrial, gambaran ini lebih jarang terlihat pada obstruksi yang disebabkan oleh pannus.⁹

Pada pasien ini dilakukan fibrinolitik dengan streptokinase dengan dosis 250.000 unit selama 30 menit dilanjutkan dengan 100.000 unit per jam selama 24 jam, dan dilakukan evaluasi ekokardiografi. Kontraindikasi untuk trombolitik pada pasien ini tidak ada. Pemilihan agen trombolitik tergantung dari berbagai faktor :⁵

1. Harga (Streptokinase lebih murah)
2. Waktu untuk mencapai efek farmakologis (r-TPA lebih cepat)
3. Waktu paruh obat fibrinolitik (r-TPA mempunyai efek reversi lebih cepat), bermanfaat bila perlu operasi segera karena gagal fibrinolisis.
4. Komplikasi perdarahan (Streptokinase dan Urokinase mempunyai resiko yang lebih rendah dibandingkan dengan r-TPA)
5. Kebiasaan menggunakan obat fibrinolitik. (lebih sering digunakan streptokinase)

Dengan mempertimbangkan pengalaman dalam penggunaan obat fibrinolitik dan harganya yang lebih murah, maka dipilih streptokinase.

Parameter keberhasilan terapi dilihat dari perbaikan klinis dan ekokardiografis yang dilakukan tiap hari. Durante trombolitik 23 jam, pasien mengeluh bicara pelo, yang dicurigai akibat stroke iskemik ataupun perdarahan. Trombolitik dihentikan, dan diberikan faktor koagulasi seperti FFP dan cryopresipitat. CT –scan tidak menunjukkan adanya perdarahan, dan pasien diberikan enoxaparin 0,4 cc/ 12 jam selama 3 hari yang dioverlap dengan Simarc-2. Keberhasilan dari parameter ekokardiografi, terlihat adanya perbaikan dari nilai MVA dan MVG disertai hilangnya trombosis pada katup mekanik. Setelah trombolitik berhasil, pasien harus diberikan anti-koagulan terapi, diinisiasi dengan pemberian heparin^{5,12,14} (UFH maupun LWMH), bila kadar

fibrinogen lebih dari 0,5 g/L.

Terjadinya kejadian stroke non hemoragik pada pasien ini adalah akibat dari tromboemboli, yang merupakan salah satu komplikasi paling sering pada terapi trombolitik, yaitu mencapai kurang lebih 5-7%. Tong, dkk meneliti pada 107 pasien yang ditrombolitik, dan menemukan ukuran trombus sebagai prediktor independen untuk kejadian tromboemboli. Ukuran trombus lebih dari 0,8 cm² meningkatkan risiko tromboemboli lebih dari empat kali.¹⁵

Pada hari ke-8 perawatan pasien dipulangkan dan diberikan antikoagulan Simarc2 dengan target INR 3.

Daftar Pustaka

1. Bollag L, Fost CH, Vogt PR, et al. Symptomatic mechanical heart valve thrombosis: high morbidity and mortality despite successful treatment options. *Swiss Med Wkly* 2001;131:109-116
2. Dieter RS et al. Prosthetic heart valve thrombosis: an overview. *Winconsin Medical Journal*. 2002;101:67-68
3. Vongpatanasin W, Hillis DL, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1996;335:407-416
4. Bettadapur MS, Griffin BP, Asher CR. Caring for patients with prosthetic heart valves. *Cleveland Clinic Journal of Med* 2002;69(1); 75-87.
5. Loriga FM, Lopez HP, Gracia JS, Hernandez KM. Prosthetic heart valve thrombosis : Pathogenesis, diagnosis and management. *Int. Journal of Cardiology* 2006;110:1-6.
6. Montorsi P, Cavoretto D, Alimento M, Muratori M, Pepi M. Prosthetic mitral valve : can fluoroscopy predict the efficacy of thrombolytic treatment ? *Circulation*. 2003;108 [suppl II] : 79-84
7. Butchart EG, Barwolf CG, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Euro Heart Journal* 2005;26;2463-471.
8. Laplace G et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283-90
9. Barbetseas et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves : an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1410-7
10. Girard SE et al. Reoperation for prosthetic aortic valve obstruction in the era of echocardiography : trends in diagnostic testing and comparison with surgical findings. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:579-84
11. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. Thrombolytic therapy in

- prosthetic valve thrombosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85.
12. Hering D, Piper C, Horstkotte D. Management of prosthetic valve thrombosis. *Euro Heart Journal (Suppl)* 2001;Q22-26.
 13. Koller PT, Arom KV. Thrombolytic therapy of left sided prosthetic valve thrombosis. *CHEST*. 1995;108:1683-89
 14. Talwar S, Kapoor CK, Velayoudam D, et al. Anticoagulation Protocol and early prosthetic valve thrombosis. *Indian Heart J* 2004;56:225-228.
 15. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal Echocardiography Improves Risk Assessment of Thrombolysis of Prosthetic Valve Thrombosis: Result of the International PRO-TEE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):77-84.